

51

Int. Cl. 2:

A 61 K 9/10

JE

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



DE 27 14 065 A 1

11

# Offenlegungsschrift 27 14 065

21

Aktenzeichen: P 27 14 065.4

22

Anmeldetag: 30. 3. 77

43

Offenlegungstag: 12. 10. 78

30

Unionspriorität:

22 33 31

54

Bezeichnung: Instillationszubereitung

71

Anmelder: Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim

72

Erfinder: Woog, Heinrich, Dr. rer.nat., 6941 Laudenschbach; Gruber, Werner, 6943 Birkenau; Rothe, Werner, Dr.rer.nat., 6832 Hockenheim

InstillationszubereitungP a t e n t a n s p r ü c h e

1. Instillationszubereitung, die einen oder mehrere schwerlösliche Wirkstoffe suspendiert oder teilweise gelöst in einer Emulsion unter Zusatz von Quellstoffen enthält.
2. Instillationszubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Emulsion eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion benutzt wird.
3. Instillationszubereitung gemäß der Ansprüche 1-2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Quellstoff Polysaccharid-Derivate verwendet.
4. Instillationszubereitung gemäß Ansprüchen 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoffe schwerlösliche antibakterielle Substanzen eingesetzt werden.
5. Instillationszubereitung gemäß Anspruch 4, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Nitrofurantoin, Chinolon- oder Pyridazin-Derivaten.
6. Instillationszubereitung gemäß einem der Ansprüche 1-5, gekennzeichnet durch einen Zusatz an Lokalanesthetica und bzw. oder Antiphlogistica.

7. Instillationszubereitung gemäß einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff eine Teilchengröße von  $< 10 \mu\text{m}$  hat.
8. Instillationszubereitung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Emulsion als ölige Phase ein von den Schleimhäuten gut verträgliches Öl enthält.
9. Instillationszubereitung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man für die ölige Phase ein niedrig-viskoses Triglyceridgemisch benutzt.
10. Instillationszubereitung gemäß einem der Ansprüche 2-9, gekennzeichnet durch den Zusatz eines nicht-ionogenen oder ionogenen Emulgators.
11. Instillationszubereitung gemäß Anspruch 8, gekennzeichnet durch den Zusatz von Puffern und bzw. oder Stabilisatoren.
12. Verfahren zur Herstellung einer Instillationszubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß man einen oder mehrere schwerlösliche Wirkstoffe in einer Emulsion unter Zusatz von Quellstoffen suspendiert oder teilweise löst.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine anwendungsbereite, stabile, gut verträgliche Instillationsemulsion, die als Wirkstoffe schwerlösliche Substanzen enthält.

Als Wirkstoffe dienen vorzugsweise antibakterielle Substanzen, wie z.B. Nitrofurantoin-, Chinolon- oder Pyridazin-Derivate. Die Wirkstoffe können in einer oder beiden Phasen der Emulsion teilweise gelöst und in der Emulsion suspendiert vorliegen.

Nitrofurantoin ist als Chemotherapeuticum seit langem in der Therapie als Instillationszubereitung eingeführt. Wegen der geringen Löslichkeit in Wasser wurde die Präparation bisher so gestaltet, daß man das Nitrofurantoin in 20 ml Polyäthylenglykol löste und so in Form einer Ampulle in den Handel brachte. Der Inhalt dieser Ampulle muß nun zur Herstellung der endgültigen Instillationslösung mit Wasser auf 200 ml verdünnt werden. Dies ist zeitlich recht aufwendig, da der anwendende Arzt dafür Sorge tragen muß, die Verdünnung mit einwandfreiem Wasser vorschriftsmäßig in entsprechend sauberen Gefäßen durchzuführen. Zudem muß man hierbei ein Volumen von 200 ml in die Blase einleiten, was für den Patienten wenig angenehm ist.

Will man die für einen therapeutischen Effekt erforderliche Wirkstoffmenge des Nitrofurantoins in einem Volumen von etwa 50-100 ml gelöst anbieten, so ist ein verhältnismäßig hoher Anteil an organischen Lösungsmitteln erforderlich, denn es lösen sich z.B. in 100 ml Wasser bei pH 7,0 maximal 11,4 mg Nitrofurantoin. Diese organischen Lösungsmittel greifen in hohen Konzentrationen die Schleimhäute der Harnwege an, so daß solche Zubereitungen nicht optimal verträglich sind.

Für andere schwerlösliche Wirkstoffe, wie Pyridazin- oder Chinolon-Derivate (z.B. Nalidixinsäure) bestehen die gleichen Probleme.

Als besonders gut verträglich haben sich Emulsionen zur Instillation erwiesen. Bei der erfindungsgemäßen Instillationszubereitung liegt jedoch nicht wie üblich die gesamte Wirkstoffmenge in gelöster Form vor, sondern die festen Wirkstoffe sind in mikronisierter Form mindestens teilweise in einem flüssigen Träger suspendiert, der einen Quellstoff enthält. Als flüssiger Träger wird eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion verwendet. Die Teilchengröße des Wirkstoffes beträgt vorzugsweise weniger als 10  $\mu\text{m}$ .

Die therapeutischen Vorteile dieser erfindungsgemäßen Zubereitungen sind darin zu sehen, daß Emulsionen eine gute Schleimhauhaftung besitzen, die Wirkstoffpartikel am Ort der Wirkung sich langsam auflösen und dadurch gute Verträglichkeit und lang anhaltende Wirkung gewährleistet wird.

Mit der vorliegenden Erfindung wird erstmals eine anwendungsbereite und gut verträgliche Emulsions-Instillation ermöglicht, die schwerlösliche, arzneilich wirksame Feststoffpartikel in stabiler Zubereitung suspendiert enthält.

Es ist bekannt, daß solche Feststoffpartikel vor allem bei flüssigen Emulsionen die Phasentrennung der beiden flüssigen Emulsionskomponenten verursachen und somit die Stabilität einer Emulsion verringern (vgl. Münzel-Büchi, Galenisches Praktikum, Ausgabe 1959, Seiten 398-400). Überraschenderweise läßt sich die Stabilität der Emulsion dadurch erreichen, daß man einen Quellstoff in diese Emulsion einarbeitet. Auch hat der Quellstoff einen Einfluß auf die bessere Verträglichkeit der Emulsion sowie einen weiteren positiven Effekt:

Wenn man einen Feststoffkörper in einer Emulsion suspendiert, so wird er bei der Lagerung oder bei thermischen Schwankungen zu einem gewissen Anteil in den beiden Phasen der Emulsion gelöst, wobei es zu verschiedenen hohen gelösten Wirkstoffanteilen in den beiden Emulsionsphasen kommen kann; Temperaturschwankungen führen dann zur Auskristallisation des Wirkstoffes. Durch den Einbau von Quellstoffen erreicht man nun

eine bessere Stabilität der Kristallsuspension und verhindert Kristallwachstum. Dies ist deshalb so wichtig, weil z.B. bei der Auskristallisation von Nitrofurantoin nadelförmige Kristalle bis 300  $\mu$ m Länge entstehen können, die bei Instillation die Schleimhäute der Harnwege beschädigen.

Der wesentliche Vorteil der vorliegenden Erfindung besteht in der Tatsache, daß die neue Instillationszubereitung in einem relativ kleinen Volumen anwendungsbereit vorliegt. So kann man z.B. bei Nitrofurantoin von einem zu applizierenden Volumen von 50 ml ausgehen, das zweckmäßig in einer Faltenbalgflasche (z.B. aus Polyäthylen) verpackt ist und sich daraus ohne zu verdünnen direkt instillieren läßt. Im Vergleich zu der bekannten Nitrofurantoin-Instillationszubereitung, die verdünnt werden muß, wird also eine Zeitersparnis sowie eine verminderte Kontaminationsgefahr erreicht.

Die erfindungsgemäße Zubereitung garantiert ferner eine intensive und lang anhaltende Schleimhauthaftung und dadurch eine optimale therapeutische Wirkung.

Gewünschtenfalls können die neuen Zubereitungen Lokalanaesthetica und bzw. oder Antiphlogistica enthalten. Als Lokalanaesthetica kommen z.B. in Frage Lidocain (2-Diäthylamino-N-(2,6-dimethylphenyl)-acetamid), Xylocain (Diäthylamino-2,6-dimethylacetanilid), Tetracain (p-Butylamino-benzoesäure- $\beta$ -dimethylaminoäthylester), Anaesthesin (p-Aminobenzoesäure-äthylester).

Als Antiphlogistica kommen in Frage: Betamethason, Dexamethason, Fluorometholon.

Als Quellstoff verwendet man die üblichen Polysaccharid-Derivate, wie Methylcellulose (Culminal K 42), Natriumcarboxymethylcellulose (Tylose C 1000 p) oder Galacturonsäure-haltige Polysaccharide (Tragant). Die Menge des Quellstoffs in der erfindungsgemäßen Zubereitung beträgt je nach Quellstoff zwischen 0,3 - 3 %.

Zur Herstellung der Emulsionen können alle üblichen Verfahren zur Verteilung von Wasser-in-Öl und Öl-in-Wasser, wie Rühren mit hochtourigen mechanischen Rührern, Ultraschall, Schütteln, Einspritzen in die andere Flüssigkeit etc. unter Zusatz von Emulgatoren und gegebenenfalls unter Erwärmen angewendet werden (vgl. Römpps Chemie-Lexikon, 7. Auflage, Seite 1009).

Zweckmäßigerweise enthalten die Öl-in-Wasser-Emulsionen etwa 0,5-10 % eines nicht-ionogenen oder 0,1-5 % eines ionogenen Emulgators, z.B. Polyoxyäthylenstearate (Myrj 52, Tegin, Protegin X).

Die lipophile Phase sowie der Emulgator müssen von den Schleimhäuten gut vertragen werden. Der Anteil der lipophilen Phase soll 10-30 % betragen, wobei die nicht-ionogenen Emulgatoren einen Teil der öligen Phase ersetzen können. Als ölige Phase hat sich vor allem Miglyol 812 Neutralöl bewährt, wobei auch alle anderen von den Schleimhäuten gut verträglichen Öle verwendet werden können, z.B. Olivenöl oder Sesamöl. Der Anteil der wässrigen Phase beträgt etwa 60-80 %, wobei selbstverständlich zusätzlich Puffer und Stabilisatoren beigemischt werden können.

Für Wasser-in-Öl-Emulsionen werden als lipophile Phase beispielsweise nicht-ionogene Emulgatoren in einer Menge von 20-50 Gew.-% und ölige Fette in einer Menge von etwa 3-15 Gew.-%, als hydrophile Phase z.B. Glycerin oder Polyäthylenglykol 400 in einer Menge von 3-15 Gew.-% zusammen mit 35-65 Gew.-% Wasser verwendet.

Anhand der folgenden Beispiele wird die Erfindung näher erläutert; Prozentangaben sind dabei auf Gewicht bezogen.

Öl-in-Wasser-Emulsionssysteme

0,1-0,5 % Nitrofurantoin-monohydrat mit einer Teilchengröße von  $< 10 \mu\text{m}$  wird in 0,5-10 % eines nicht-ionogenen oder 0,1-5 % eines ionogenen Öl-in-Wasser-Emulgators sowie unter Zugabe von Polyäthylenglykol und der entsprechenden lipophilen Phase suspendiert und diese Suspension in 60-80 % Wasser, in dem ein Quellstoff vorgequollen wurde, durch Rühren und gegebenenfalls Erwärmen emulgiert. Man erhält so eine stabile zur Instillation verwendbare Öl-in-Wasser-Emulsion.

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Rezepturen haben sich besonders bewährt.

Nitrofurantoin-monohydrat	100,0 mg	100,0 mg	100,0 mg	100,0 mg	100,0 mg
Polyäthylenglykol 400	20,0 g	15,0 g	15,0 g	15,0 g	15,0 g
Miglyol 812 (öliges niedrig-viskoses Triglyceridgemisch)	5,0 g	10,0 g	10,0 g	10,0 g	10,0 g
Myrj 52 (Polyoxy-äthylenstearat)	0,5 g	-	-	-	-
Tegin ® (Glycerinstearate)	-	1,0 g	2,5 g	5,0 g	7,5 g
Culminal K 42 (Methylcellulose)	0,4 g	0,3 g	0,3 g	0,3 g	0,3 g
Wasser ad	50,0 g	50,0 g	50,0 g	50,0 g	50,0 g



Wasser-in-Öl-Emulsionssysteme

0,1-0,5 % Nitrofurantoin-monohydrat mit einer Teilchongröße  $< 10 \mu\text{m}$  wird in 0,5-10 % eines Wasser-Öl-Emulgators oder 20-50 % eines nicht-ionogenen Emulgators, ölige Fette in einer Menge von 3-15 %, sowie 3-15 % Glycerin oder Polyäthylenglykol 400 zusammen mit 35-65 % Wasser, in dem 0,1-0,5 % Methylcellulose vorgequollen wurde, unter Rühren und Erwärmen emulgiert. Man erhält so gut verträgliche Wasser-in-Öl-Emulsionen.

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Rezepturen haben sich besonders bewährt:

Lidocain-Hydrochlorid	30,0 mg	30,0 mg	30,0 mg	30,0 mg	30,0 mg
Nitrofurantoin-monohydrat	100,0 mg	100,0 mg	100,0 mg	100,0 mg	100,0 mg
Protegin X® (Paraffin-Kohlenwasserstoffe mit Hydroxycholesterin)	2,5 g	3,0 g	5,0 g	3,0 g	10,0 g
Miglyol 812® (öliges niedrigviskoses Triglyceridgemisch)	15,0 g	15,0 g	15,0 g	8,0 g	3,0 g
Polyäthylenglykol 400	10,0 g	10,0 g	10,0 g	5,0 g	-
Glycerin	-	-	-	-	3,0 g
Culminal K 42 (Methylcellulose)	0,1 g	0,1 g	0,1 g	0,2 g	0,1 g
Wasser ad	50,0 g	50,0 g	50,0 g	50,0 g	50,0 g

### Beispiel 3

#### Öl-in-Wasser-Emulsionssystem mit zum Teil gelöstem Wirkstoff

0,5-2 % Nalidixinsäure werden in etwa 25 g Wasser teilweise zusammen mit Xylocain-Hydrochlorid gelöst und darin der Quellstoff eingearbeitet. 0,5-10 % eines nicht-ionogenen oder 0,1-0,5 % eines ionogenen Öl-in-Wasser-Emulgators, Polyäthylenglykol sowie die entsprechende lipophile Phase werden zusammen mit der hydrophilen Phase emulgiert. Man erhält so eine gut verträgliche Öl-in-Wasser-Instillationsemulsion.

Nalidixinsäure	500,0 mg	500,0 mg
Xylocain-Hydrochlorid	30,0 mg	30,0 mg
Polyäthylenglykol 400	20,0 g	10,0 g
Miglyol 812® (öliges Triglyceridgemisch)	5,0 g	3,0 g
Myrj 52 (Polyoxyäthylenstearat)	0,5 g	-
Tegin® (Glycerinstearate)	-	6,0 g
Methylcellulose	0,4 g	0,4 g
Wasser ad	50,0 g	50,0 g

### Beispiel 4

#### Öl-in-Wasser-Emulsionssystem mit sehr schwer löslichen Wirkstoffen

0,5-3 % der unten genannten Chinolon- bzw. Pyridazinderivate mit einer Teilchengröße  $< 10 \mu\text{m}$  werden in eine Emulsion eingerührt, die wie folgt hergestellt wird:

0,5-10 % eines nicht-ionogenen oder 0,1-5 % eines ionogenen Öl-in-Wasser-Emulgators werden unter Zugabe von Polyäthylenglykol und der entsprechenden lipophilen Phase mit 60-80 % Wasser, in dem ein Quellstoff vorgequollen wurde, durch Rühren und gegebenenfalls durch Erwärmen zu einer Emulsion verarbeitet.

1- $\beta$ -Chloräthyl 7-3-äthoxy-carbonyl-1,4-dihydro-cyclopenteno(h)chinolon	1,0 g	-	-
1-Äthyl 7-3-äthoxy-carbonyl-1,4-dihydro-cyclopenteno(h)-chinolon	-	1,0 g	-
3- $\bar{1}$ -Methyl-5-nitro-2-imidazolyl 7-6-amino-s-triazolo $\bar{3},4$ -s $\bar{7}$ pyridazin	-	-	1,0 g
Polyäthylenglykol 400	20,0 g	20,0 g	20,0 g
Miglyol 812 <sup>®</sup> (öliges viskoses Triglyceridgemisch)	5,0 g	10,0 g	10,0 g
Myrj 52 (Polyoxyäthylenstearat)	0,5 g	-	-
Tegin <sup>®</sup> (Glycerinstearate)	-	2,5 g	5,0 g
Methylcellulose	0,4 g	0,3 g	0,3 g
Wasser ad	50,0 g	50,0 g	50,0 g